

Speciální vydání č. 1 ke konferenci České asociace akutní kardiologie

Management nově vzniklé nebo dekompenzované fibrilace síní v intenzivní péči

prof. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D., a kolektiv

Nově vzniklá fibrilace síní a supraventrikulární arytmie v sepsi a septickém šoku

doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D.

Betablokátory může dostat skoro každý kriticky nemocný, u kterého jsou indikovány

MUDr. Tomáš Janota, CSc.

Použito z edukačního newsletteru ČKS k příležitosti 20. konference České asociace akutní kardiologie v Karlových Varech. Jedná se o výběr z recentní literatury k tématu použití betablokátorů v akutním managementu síňových arytmií.

Obsah

- 4 | *Jan Bělohlávek a kolektiv*
Management nově vzniklé nebo dekompenzované fibrilace síní v intenzivní péči
- 8 | *Martin Balík*
Nově vzniklá fibrilace síní a supraventrikulární arytmie v sepsi a septickém šoku
- 9 | *Tomáš Janota*
Betablokátory může dostat skoro každý kriticky nemocný, u kterého jsou indikovány
- 10 | Zdroje

Ve spolupráci s MUDr. Terezou Rádl

ACTA MEDICINAE 11. ročník, Speciál 2022 Fibrilace síní, MK ČR E 20738, ISSN 1805-398X, www.actamedicinae.cz **Redakce** ACTA MEDICINAE, V Olšínách 2300/75, 100 00 Praha 10 | Mgr. Dana Frantálová (šéfredaktorka, frantalova@actamedicinae.cz), Květoslava Ledvinová (office manager, personální inzerce, redakce@actamedicinae.cz) **Redakční rada** prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc. | doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D. | MUDr. Ivana Čierná Peterová | prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D. | prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc. | doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D. | MUDr. Božetěch Jurenka | doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D. | MUDr. Leona Koubková | prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc. | prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D. | prof. MUDr. Petr Neužil, CSc. | prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. | prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. | MUDr. Zdena Staňková | prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc. | prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc. | prof. MUDr. Marek Trněný, CSc. | prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc. | doc. MUDr. Michal Zikán, Ph.D. **Grafická úprava, sazba** LM ateliér, s. r. o. **Jazykové korektury** Mgr. Pavlína Zelníčková, Ing. Martina Mojzesová **Tisk** Tiskárna Helbich, a.s. **Inzerce** Andrea Balonová (business director, balonova@actamedicinae.cz, tel.: +420 608 280 892), Jitka Peterková (project manager, peterkova@actamedicinae.cz, tel.: +420 777 979 252) **Produkce** Jana Otčenášková (otcenaskova@eramedia.cz, tel.: +420 731 507 093) **Vydává** ERA Média, s.r.o., IČO: 26947757, Chleborádova 69/22, 619 00 Brno, tel.: +420 530 500 801, fax: +420 541 219 278 **Upozornění** Periodikum ani jeho části nesmějí být publikovány ani šířeny jakýmkoli způsobem a v jakékoli podobě bez výslovného svolení vydavatele. Vydavatel neodpovídá za obsah zveřejněné inzerce a reklamy. Za obsah článků odpovídá autor. Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k užití.

Management nově vzniklé nebo dekompenzované fibrilace síní v intenzivní péči

Redakční tým pod vedením prof. MUDr. Jana Bělohávk, Ph.D.

Fibrilace síní je častou komplikací závažných stavů, jako jsou sepse, akutní koronární syndrom, pooperační rekonvalescence nebo stav po zástavě oběhu a kardiopulmonální resuscitaci. Akutním stavem s hemodynamickou dekompenzací ale může být i jen sama o sobě. Ačkoli je u pacientů v intenzivní péči velmi častá, klinická evidence, a tím i doporučené postupy u komplikovaných a akutně nestabilních nemocných jsou značně omezené. Léčba se tak z velké části zakládá na empirii a osobních zkušenostech jednotlivých pracovišť. Přímá srovnání jednotlivých metod a léčiv v urgentních situacích a intenzivní péči buď nejsou k dispozici vůbec, nebo jen z nepříliš četných menších studií, většinou staršího data.

Negativní dopad na hemodynamiku má jak ztráta systoly síní, tak případná rychlá a nepravidelná odpověď komor, přičemž obojí vede k nedostatečnému komorovému plnění, snížení srdečního výdeje a horší koronární perfuzi. Rychlá srdeční frekvence navíc zvyšuje nároky myokardu na kyslík. Situace je o to komplikovanější, že kriticky nemocní pacienti jsou často závislí na farmakologické oběhové podpoře a přidání dalších léků může vést k prohloubení nežádoucích účinků (NÚ), zejména hypotenze. Management fibrilace síní (FiS) se opírá o léčbu základního onemocnění, kontrolu rytmu a frekvence a antikoagulační léčbu [1].

Pokus o kontrolu rytmu je především u pacientů s déletrvajícím FiS často neúspěšný. U hemodynamicky nestabilních pacientů je nejprve indikována urgentní elektrická kardioverze, která je s ohledem na nestabilitu pacientů v intenzivní péči účinnější než verze farmakologická, bohužel bez paralelního podání antiarytmika až 70 % pacientů se supraventrikulární arytmii relabuje. Pokud dojde k obnovení sinusového rytmu, musí být u většiny nemocných zahájena antikoagulační léčba s intenzitou závisící na velikosti levé síně, přítomnosti mitrální vady a funkci levé komory (LK) srdeční. Vždy zvažujeme risk versus benefit u pacientů s možným rizikem krvácení.

Pokud k návratu sinusového rytmu nedojde, je druhým krokem kontrola srdeční frekvence pomocí betablokátorů, digoxinu, amiodaronu nebo blokátorů kalciového kanálu verapamilu a diltiazemu. Většina látek, které zpomalují kondukcí AV uzlem, působí zároveň negativně inotropně a případně i vazodilatačně na periferní cirkulaci. NÚ jejich podání u hemodynamicky nestabilního pacienta proto může být další prohloubení hypotenze. S výhodou tak může být podání β_1 -selektivního betablokátoru landiololu, který lze pro velmi krátký biologický poločas úzce titrovat a díky vysoké selektivitě sice snižuje srdeční frekvenci, na systolický krevní tlak ale nemá výrazný vliv [2, 3]. Naopak digoxin je při akutní dekompenzaci spíše nevhodný. Jeho efekt nastupuje

pomalou a má jen omezený účinek při zvýšeném tonu sympatiku, který urgentní stavy často provází [4]. Bez ohledu na výběr účinné látky je samozřejmostí podání za odpovídající monitorace jak srdeční frekvence, tak systémového tlaku.

Speciální skupinou jsou nemocní se srdečním selháním, zejména se sníženou ejekční frakcí levé komory (LVEF). Negativně inotropně působící betablokátory by u nich měly být podávány pomalu a začít by se mělo s nízkou dávkou s následnou titrací. Blokátory kalciových kanálů diltiazem a verapamil nejsou v této populaci pro zvýšené riziko zhoršení srdečního selhání doporučeny [5].

Ve speciálním vydání přinášíme výběr z recentních studií věnujících se akutní léčbě fibrilace síní.

Studie RAFF2: Farmakologická kardioverze pro fibrilaci síní na urgentním příjmu má asi poloviční účinnost oproti elektrokardioverzi, nevyžaduje ale procedurální sedaci [6]

FiS patří mezi nejčastější arytmie řešené na urgentních příjmech. V kanadské multicentrické studii byl porovnáván pokus o farmakologickou kardioverzi, následovaný při neúspěchu elektrokardioverzí, s pouhou elektrokardioverzí. Práce vykazovala faktoriální design, zároveň porovnávala dvě různé pozice elektrod během elektrokardioverze.

Pacienti byli nejprve dvojité zaslepeně randomizováni buď k intravenóznímu podání prokainamidu (15 mg/kg během 30 minut), nebo k infuzi placeba, následované až třemi výboji o intenzitě přes 200 J. Ti, kterým byl indikován alespoň jeden výboj, byli znovu randomizováni buď k anteroposteriornímu, nebo anterolaterálnímu (pravé infraklavikulární umístění běžné v zámoří) umístění elektrod. Primární sledovaný parametr konverze na sinusový rytmus, trvající po dobu alespoň 30 minut kdykoli do krátkého okamžiku po podání maximálně třetího výboje, dosáhlo 96 % pacientů z větve, která dostala před případnými výboji prokainamid (n = 204), a 92 % z těch, kteří dostali jen elektrické výboje (n = 192). Domů bylo přímo z urgentního příjmu propuštěno 97 a 95 % nemocných, závažné komplikace nebyly hlášeny.

Samotná farmakologická kardioverze byla účinná u 52 % subjektů z příslušné větve během mediánu podávání 23 minut. Anterolaterální umístění elektrod vedlo ke konverzi na sinusový rytmus u 94 % pacientů, anteroposteriorní u statisticky srovnatelných 92 %.

Farmakologická kardioverze byla sice méně účinná než elektrokardioverze, z praktického hlediska však byla příznivější, protože nevyžadovala na zdroje náročnou procedurální sedaci. Autoři tak

navrhují u pacientů, jejichž stav to umožňuje, vyzkoušet nejprve farmakologickou kardioverzi a až potom se přiklonit k elektrokar-dioverzi. Farmakologická kardioverze byla účinnější u nemoc-ných s první epizodou FiS a mladších 70 let, nejčastějším NÚ byla přechodná hypotenze. Po 14 dnech od návštěvy si zachovalo si-nusový rytmus 95 % konvertovaných nemocných, žádný z nich nezaznamenal cévní mozkovou příhodu a nikdo nezemřel, opa-kovaná návštěva urgentního příjmu byla vzácná. Vedle hlavního závěru studie tak výzkumníci poznamenali, že management akut-ní FiS na urgentním příjmu je bezpečný a pokud není jiný důvod k hospitalizaci, profitují pacienti i zdravotnický systém z časného propuštění. Nutné je samozřejmě v indikovaných případech za-hájení antikoagulační léčby.

Studie J-LAND: Landiolol u pacientů s fibrilací síní nebo flutterem a dysfunkcí levé komory kontroluje rychlou odpověď komor účinněji než digoxin [7]

U pacientů s dysfunkcí LK znamená FiS nebo flutter síní další he-modynamickou zátěž a vice versa. Skupina japonských výzkum-níků srovnávala ultrakrátkodobě působící betablokátor landiolol s digoxinem u nemocných s akutní dekompenzací pro síňovou arytmií s rychlou komorovou odpovědí. Zařazeno bylo celkem

200 nemocných s FiS nebo flutterem síní se srdeční frekvencí nad 120 tepů za minutu (průměr 138 tepů za minutu) a LVEF v rozme-zí 25–50 % s aktuálními příznaky srdečního selhání NYHA III–IV. Dávka landiololu byla titrována v rozmezí 1–10 µg/kg/min po-dle klinického efektu. Úspěšné kontroly frekvence, definované jako alespoň 20% snížení minimálně pod 110 tepů za minutu po dvou hodinách léčby, se povedlo dosáhnout u 48,0 % pacientů léčených landiololem ve srovnání s 13,9 % pacientů na digoxinu ($p < 0,0001$). Vážné NÚ byly vzácné, vyskytly se u nízkých jedno-tek pacientů v obou větvích. Výskyt hypotenze byl srovnatelný a pacienti po dvou hodinách subjektivně hodnotili své sympto-my rovněž srovnatelně.

Kontrola srdeční frekvence u pacientů se síňovou arytmií snižuje riziko dekompenzace srdečního selhání, optimální cílová hodnota je ale předmětem odborné diskuze. Příliš rychlé omezení srdeč-ní frekvence u nemocných s již přítomnou komorovou dysfunkcí může vést naopak ke snížení minutového výdeje. Výzkumníci pro-to zvolili relativně benevolentní cílovou hodnotu pod 110 tepů za minutu s tím, že míra žádaných individuálních kontrol závisela na konkrétních hemodynamických poměrech účastníků. Autoři přisu-zovali lepší efekt landiololu, mimo jiné i jeho velmi rychlému půso-bení s biologickým poločasem 4 minuty, na rozdíl od pomalejšího

Co říkají guidelines? Adaptováno z ESC Doporučení pro diagnostiku a management fibrilace síní z roku 2020

U hemodynamicky nestabilního pacienta může být proveden po-kus o akutní kontrolu rytmu. Preferovanou metodou je elektric-ká kardioverze bifázickým výbojem (třída doporučení I) ideálně s anteriorně-posteriorně umístěnými defibrilačními elektrodami, která je efektivnější než verze farmakologická. U velmi nestabil-ních pacientů by měla být provedena co nejrychleji s následným zahájením antikoagulační léčby. U hemodynamicky nestabilních pacientů může být ke kontrole frekvence zvážen i amiodaron, ov-šem s třídou doporučení IIb, neboť jeho intravenózní podání může vést k dalšímu snížení krevního tlaku. Farmakologická verze může být zvážena u stabilních pacientů, její výhodou je, že nevyžaduje sedaci.

U hemodynamicky nestabilních pacientů s pooperační FiS je indikována elektrická kardioverze nebo v klinicky vhodných pří-padech intravenózní podání amiodaronu nebo vernakalantu. Nicméně podle recentní randomizované klinické studie byly ve smyslu klinického benefitu kontrola rytmu a frekvence u pacientů s FiS po srdečním zákroku srovnatelné [13].

Rozhodnutí o volbě metody tak závisí na konkrétních symptomech.

FiS u kriticky nemocných a pacientů se závažným postižením LK je často precipitována zvýšeným tonem sympatiku a podáváním inotropních látek a vazopresorů. Z tohoto důvodu je kontrola ryt-mu často neúspěšná a je třeba užít kontrolu frekvence.

Farmakologická kontrola frekvence může být u obecně všech (i chronických) pacientů s FiS dosažena pomocí betablokátorů,

digoxinu, diltiazemu a verapamilu anebo jejich kombinace. Vy-užít lze i ivabradin. Digoxin není účinný u nemocných se zvýše-ným tonem sympatiku a některé observační studie pozorovaly asociaci mezi jeho použitím a zvýšenou mortalitou. U pacientů se srdečním selháním s redukovanou LVEF pod 40 % by měly být ke kontrole frekvence preferenčně užity betablokáto-ry, digitalis, nebo jejich kombinace se silou doporučení I. Amiodaron by měl být se záměrem snížení frekvence používán jen po selhání ostat-ních farmakologických možností u pacientů nevhodných k nefar-makologickým intervencím, a to pro své NÚ a možnost kumulace. Zvyšuje se tak riziko interakcí s jinými léčivými přípravky i po ně-kolika týdnech po vysazení amiodaronu.

U pacientů s akutní dekompenzací fibrilace síní je nutné léčit primárně příčinu jejího vzniku nebo zhoršení. Betablokáto-ry, pří-padně diltiazem nebo verapamil by měly být preferovány před digoxinem pro rychlejší nástup účinku, a to zejména u pacientů se zvýšeným tonem sympatiku. U hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů s významně sníženou LVEF sice může být intravenózně podaný amiodaron zvážen i pro kontrolu frekvence, ale se silou doporučení pouze IIb a s vědomím rizika hypotenze.

V perioperačním období je při kardiochirurgickém zákroku silou doporučení I preferována prevence vzniku FiS pomocí betabloká-torů nebo amiodaronu. Při nekardiálním zákroku by s třídou do-poručení III neměly být k prevenci užity betablokáto-ry. Současná, byť ne rozsáhlá evidence tak umožňuje použití moderních beta-blokátorů pro řešení plejády akutních tachykardických komplikací.

digoxinu. Landiolol tak kromě rychlého efektu umožňuje reagovat na výkyvy krevního tlaku a dávku individualizovaně titrovat.

Nově vzniklá POAF (postoperative atrial fibrillation) po CABG (coronary artery bypass grafting) je spojena s horší dlouhodobou prognózou, časná antikoagulační léčba v obecné populaci benefit nepřináší – data z registru SWEDEHEART [8]

Nově pooperačně vzniklá fibrilace síní (POAF) představuje někdy závažnou akutní komplikaci, častá je zejména po kardiochirurgických výkonech. Vliv POAF po CABG na dlouhodobou prognózu sledovala skupina švédských investigátorů, která využila data z registru SWEDEHEART. Z celkem 24 523 pacientů, kteří podstoupili CABG v období 2007–2015, se nově vzniklá POAF během 30 dní od zákroku vyskytla u 7 368 (30 %) pacientů a perorální antikoagulační léčba byla během stejného období časně nasazena u 24 % z nich. V průběhu mediánu sledování 4,5 roku bylo prodělání POAF spojeno se zvýšeným rizikem ischemické cévní mozkové příhody (iCMP; adjusted hazard ratio [aHR]: 1,18; 95% interval spolehlivosti [CI]: 1,05–1,32), rizikem tromboembolického kompozitu zahrnujícího iCMP, tranzitorní ischemickou ataku a periferní tepennou embolii (aHR: 1,16; 95% CI: 1,05–1,28), hospitalizace pro srdeční selhání (aHR: 1,35; 95% CI: 1,21–1,51) a opakování FiS (aHR: 4,16; 95% CI: 3,76–4,60). Celková mortalita statisticky zvýšená nebyla. Časné nasazení antikoagulační léčby riziko iCMP nebo tromboembolického kompozitu nesnižovalo, zvyšovalo ale riziko významného krvácení (aHR: 1,40; 95% CI: 1,08–1,82).

Výskyt POAF po CABG byl spojen s dlouhodobě horší prognózou, kterou časné nasazení perorální antikoagulační léčby neupravovalo, jednalo se ale o retrospektivní registrovou analýzu se všemi limitacemi z toho vyplývajícími. Pacienti, kteří POAF zaznamenali, měli oproti obecné populaci čtyřnásobné riziko rekurence FiS během následujících několika měsíců, častější bylo v této populaci také srdeční selhání.

Ačkoli guidelines ESC/EACTS z roku 2016 antikoagulaci po POAF se silou Ila/B doporučují, založena jsou především na extrapolaci dat od nechirurgických pacientů. Na základě závěrů švédské práce časná antikoagulační léčba při POAF obecně benefit nepřináší, vzhledem ke staršímu sledovanému období ale byla proporce NOAC/warfarinu rozdílná oproti dnešní klinické praxi. Autoři ale upozorňují, že podskupina rizikových pacientů by pravděpodobně z časné antikoagulace profitovala a provedení dalších ideálně randomizovaných a prospektivních studií je žádoucí.

Vernakalant vedl v malé jednoramenné prospektivní studii k farmakologické kardioverzi u 70 % nemocných s POAF [9]

POAF v kontextu intenzivní péče se věnovala také analýza, která sledovala hemodynamický efekt multikanalového inhibitoru vernakalantu. Jeho použití bylo dosud omezeno vzácně hlášenou těžkou hypotenzí a kardiogenním šokem, klinická data jsou spíše omezená. Skupina vídeňských autorů sledovala prospektivně celkem 10 dosud spontánně ventilujících nemocných s rozvíjejícím se POAF, kteří ovšem vyžadovali intenzivní péči po elektivním kardiochirurgickém výkonu. Všem byl podán vernakalant

v terapeutické dávce, sledování byli po dobu 20 minut před aplikací a 120 minut po aplikaci. Všichni nemocní vyžadovali katecholaminovou podporu adrenalinem. Medián času od ukončení operačního výkonu do rozvoje POAF byl 52,8 hodiny, vernakalant byl podán po mediánu 3,5 hodiny od vzniku FiS. Hemodynamické parametry po podání účinné látky byly u všech pacientů stabilní s trendem k poklesu srdeční frekvence o medián 11,8 tepu za minutu. U 70 % souboru došlo během mediánu 8 minut ke konverzi na sinusový rytmus. Žádné závažné NÚ nebyly pozorovány.

Výzkumníci si relativně vysokou konverzní míru do sinusového rytmu vysvětlují krátkým časem trvání FiS. Ačkoli je obávaným NÚ vernakalantu hypotenze, v této práci došlo naopak ke zvýšení systolického krevního tlaku o medián 5,6 mmHg konkomitantně s celkovou hemodynamickou stabilizací. Tento vzestup autoři částečně přisuzují přímému efektu vernakalantu, nejen samotné kardioverzi. Naopak centrální žilní tlak zůstal stabilní po celou dobu experimentu, což naznačuje, že vernakalant nemá krátkodobý vliv na objemový status. Přesto je kvůli známému riziku hypotenze dle autorů doporučeno lék používat jen u euvolemických pacientů s tím, že pak může představovat zajímavou možnost k provedení farmakologické kardioverze. Jeho účinnost a bezpečnost ale bude třeba potvrdit většími randomizovanými a kontrolovanými studii.

Krátkodobě působící betablokátor landiolol byl v prevenci POAF po kardiochirurgickém výkonu bezpečný a snížil srdeční frekvenci, redukuje incidence POAF ale nebyla statisticky signifikantní [10]

POAF se věnovala také prospektivní, dvojité zaslepená studie MMELPOAF autorů z francouzského Lyonu. Celkem 58 pacientům po elektivním výkonu na mimotělním oběhu byl podáván v časném pooperačním období randomizovaně buď landiolol titrovaný podle efektu v dávce 0,5–10 µg/kg/min, nebo placebo. Ve skupině na betablokátoru došlo k signifikantnímu snížení srdeční frekvence ($p < 0,01$), střední arteriální tlak a tepový objem zjišťovaný pomocí transpulmonální termodiluce zůstal nezměněný a nezhoršila se ani systolická nebo diastolická funkce myokardu hodnocená echokardiograficky. Laboratorní parametry byly napříč skupinami podobné. Nově vzniklá POAF se objevila u 17 % pacientů na landiololu, ve srovnání s 32 % na placebo. Ačkoli se tento rozdíl jeví jako numericky významný, statistické signifikance v malém souboru dosaženo nebylo ($p = 0,28$).

Investigátoři tak shrnuli, že použití individuálně titrovaného krátkodobě působícího betablokátoru bylo bezpečné a vedlo ke snížení srdeční frekvence, snížení výskytu POAF ale nebylo prokázáno. Mezi limitace studie patřilo, že zařadila pouze elektivní pacienty s normální předoperační funkcí myokardu. V kontrolní skupině také prodělalo více nemocných operace chlopní, které jsou zatíženy vyšším rizikem POAF, což může být důvodem pro nedosažení signifikantního rozdílu mezi aktivní a kontrolní větví.

Pooperační podání landiololu vyšlo příznivě v metaanalýze shrnující jeho efekty v prospektivních randomizovaných studiích zařazujících především pacienty před, během a po nekardiochirurgickém zákroku. Benefit již nízkých dávek 3–5 µg/kg/min se projevuje i v profylaxi perioperačních arytmií [15].

Intravenózní suplementace kalia zvyšuje úspěšnost konverze do sinusového rytmu u nedávno vzniklé fibrilace síní [11]

Iontová rovnováha hraje v patofyziologii arytmií významnou roli. Skupina norských výzkumníků hodnotila v randomizované studii podání intravenózní infuze chloridu draselného pacientům s nedávno vzniklou FiS nebo flutterem síní a kalemíí pod 4,0 mmol/l. Cílová koncentrace draslíku v krvi byla 4,1–5,0 mmol/l. Celkem 113 pacientů dostalo buď infuzi KCl ve třech různých rychlostech (9,4 mmol/h, 12 mmol/h, 15 mmol/h), nebo placebo. Ačkoli nebyl mezi suplementovanou a placebovou větví signifikantní numerický rozdíl v úspěšných konverzích na sinusový rytmus (HR: 1,20; CI: 0,72–1,98), ti z pacientů, u kterých se podařilo dosáhnout hodinového navýšení kalemie nad mediánovou hodnotu (> 0,047 mmol/h), zaznamenali konverzi do sinusového rytmu statisticky významně častěji než pacienti na placebo (HR: 2,40; CI: 1,36–4,21) nebo ti, kteří nadmediánové rychlosti nedosáhli (HR: 4,41; CI: 2,07–9,40). Hyperkalemie nebyla během experimentu zaznamenána.

Z předchozí literatury je zřejmé, že asi polovina pacientů s nově vzniklou FiS se během 48 hodin spontánně vrátí do sinusového rytmu. Konverze v této práci byla častější u pacientů s dostatečně rychlým nárůstem kalemie, týkala se ale spíše pacientů s FiS, nemocní s flutterem zaznamenali nižší míru konverzí jak v placebové, tak v aktivní větvi. Zajímavé bylo, že na míru dosažení konverze měla vliv jen rychlost nárůstu kalemie, celkové množství podaného kalia s lepšími výsledky spojeno nebylo. Skupina s nejrychleji podanou infuzí 15 mmol/h dokonce obdržela nejmenší absolutní množství kalia a dosažená koncentrace v ní byla statisticky srovnatelná s ostatními skupinami. Pacienti z nejrychlejší větve s mediánem podávání 5,3 hodiny dosáhli konverze v 66,7 % případů, což je srovnatelné s účinkem antiarytmik u nově vzniklé FiS v předchozích studiích. Rychlá infuze bohužel nebyla tolerována u 17 % účastníků pro bolest v místě vpichu. Ti, kteří infuzi tolerovali, dosáhli konverze v 82 % případů. Autoři tak navrhli pro pacienty s nedávno vzniklou FiS a kalemíí pod 4,0 mmol/l protokol léčby zahrnující rychlou infuzi kalia 15 mmol/h po dobu až 12 hodin. Periferní žilní katetr by neměl být umístěn distálněji než v kubitě a ideální je použití průmyslově promíchané směsi. V případě i jen střední bolesti v místě vpichu nebo příliš pomalém

nárůstu kalemie ale má být infuze přerušena a zvolena by měla být alternativní strategie. Další studie budou třeba pro doplnění dlouhodobějšího sledování a případně přímého srovnání s dalšími terapeutickými metodami.

Strategie managementu tachyarytmií během kardiogenního šoku s betablokátozem, inotropiky a vazopresory se v italské kazuistické sérii ukázala jako účinná, pro potvrzení budou třeba rozsáhlejší data [12]

Akutní dekompenzace srdečního selhání (ADHF) je často způsobena tachyarytmiemi, včetně prosté sinusové tachykardie. Tachyarytmie kromě toho mohou dále prohloubit hemodynamickou nestabilitu u ADHF z jiných příčin, zejména v případech, kdy je nutná inotropická podpora.

Použití krátkodobě působícího betablokátoru s minimálním negativně inotropním účinkem u akutně dekompenzovaných pacientů s dysfunkcí LK přinesla kazuistická série italských autorů. Všichni sledovaní nemocní byli přijati na jednotku intenzivní péče v kardiogenním šoku s nutností inotropické podpory a současnou refrakterní tachykardií nebo supraventrikulární či komorovou tachyarytmií. Podání landiololu v dávce 3–16 µg/kg/min vedlo ke kontrole srdeční frekvence a hemodynamické optimalizaci, která umožnila deeskalaci dávky katecholaminů. Jeho podání vedlo asi po 120 minutách u tří pacientů s jiným než sinusovým rytmem ke konverzi zpět na sinus.

Investigátoři upozornili, že tachykardie dále prohlubuje hemodynamickou dekompenzaci při těžké dysfunkci LK redukcí diastolického plnění a snížením srdečního indexu a rychlá srdeční frekvence vede ke zvýšené kyslíkové spotřebě. Vzhledem ke stresové reakci a katecholaminové oběhové podpoře dochází ke zvýšené adrenergní stimulaci, která tachykardii dále prohlubuje. Právě betablokáda může proto působit na myokard protektivně s tím, že kombinace inotropik a vazopresorů s nízkou dávkou kardioselektivního betablokátoru může být novou strategií v managementu tachyarytmií při kardiogenním šoku. Na druhou stranu ale upozornili, že pozitivní hemodynamický dopad ve smyslu zvýšení LVEF nebo srdečního indexu byl pravděpodobně stále dosažen především díky inotropní podpoře, a ta tak zůstává nedílnou součástí managementu těchto nemocných.

Nově vzniklá fibrilace síní a supraventrikulární arytmie v sepsi a septickém šoku

doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D. Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

Tachykardie zkracuje diastolické plnicí časy komor a při hodnotách nad 125/min vede u typické populace pacientů v intenzivní péči k možnému snížení tepového objemu a potenciální nerovnováze mezi srdeční dodávkou a spotřebou kyslíku. Predisponuje ke ztrátě sinusového rytmu, a to zvláště při ztrátě couplingu mezi kontraktilitou komor a snížením cévní rezistence – jako je tomu v septickém šoku. Aplikace dobře titrovatelných betablokátorů, jako jsou esmolol nebo landiolol, může zvýšit efektivitu srdečního cyklu poklesem excesivní tachykardie a zlepšením diastolické funkce komor. Pokles z hodnot okolo 140/min na 115/min s pomocí standardní dávky esmololu nevyžadoval u pacientů s korigovaným preloadem žádnou další korektivní medikaci pro udržení srdečního výdeje [16].

Hlubší poklesy u pacientů do té doby léčených beta stimulací v rámci protokolu Early Goal Directed Therapy vyžadovaly ve 49 % případů rescue medikaci levosimendanem, zároveň při podání řádově třetinové dávky esmololu došlo k demaskování hypovolemie

a pozitivní bilanci tekutin. Tento postup byl doprovázen 50% poklesem v mortalitě pacientů [17].

V současnosti byl zastaven nábor do multicentrického L-Stress trial, a to z důvodu zvýšené mortality ve studijní větvi s landiololem, kam byli zařazováni i pacienti s chronickým srdečním selháním a NYHA IV, zároveň byli vyřazeni všichni s dávkou noradrenalinu pod 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Probíhající vyhodnocování ukončené multicentrické studie LANDISEP by mělo odpovědět na otázku, kteří z pacientů mohou vlastně betablokátor landiolol v septickém šoku dostat a zda je možné opakovat výsledek výše uvedené Morreliho studie [17]. V oblasti supraventrikulárních arytmií je třeba poukázat na omezené možnosti amiodaronu a možný lepší efekt propafenonu v septickém šoku, jak naznačila rozsáhlá retrospektivní studie [18]. Prospektivní trial [19] porovnávající amiodaron a propafenon v septickém šoku a hodnotící i elektromechaniku levé síně po kardioverzi ukončil recruitment a probíhá jeho statistické vyhodnocování.

Betablokátory může dostat skoro každý kriticky nemocný, u kterého jsou indikovány

MUDr. Tomáš Janota, CSc. III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Betablokátory se v akutní medicíně osvědčily v terapii tachyarytmií a tachykardií různorodé etiologie a při managementu závažné hypertenze. K extrémnímu vyplavení katecholaminů s průvodními NÚ ale dochází při prakticky všech závažných stavech, a jejich indikace se tak stále rozšiřují. Recentní důkazy popisují jejich příznivý efekt i při patologiích, u kterých byly v minulosti považovány za kontraindikované – např. u sepse, šokových stavů či akutního srdečního selhání, a přínosné mohou být dokonce i při srdeční zástavě na podkladě refrakterní komorové arytmie [20–23]. Betablokátory zlepšují hemodynamické a některé metabolické parametry a snižují výskyt arytmii, což vede k redukci úmrtnosti, zkrácení doby umělé plicní ventilace a hospitalizace pro akutní onemocnění, zlepšení hojení traumat a popálenin i zmírnění neurologických následků srdečních zástav. Možnosti využití otevřely především dva ultrakrátké působící a vysoce β_1 -selektivní preparáty esmolol a landiolol.

Esmolol

Esmolol je na českých pracovištích ARO a JIP již relativně dobře známý lék. Přispěla k tomu i studie ESO (Použití ESMOcardu během intenzivní péče a anestezie), multicentrická prospektivní neintervenci studie (183 pacientů z 27 českých a moravských pracovišť). V době podání esmololu (Esmocard) mělo 55 % nemocných arytmii (51 % FIS, 6 % flutter síní, 9 % komorovou tachykardií). Klinické známky srdečního selhání mělo v době podávání esmololu 51 % pacientů.

Důvodem k podávání esmololu byly hlavně supraventrikulární tachyarytmie (54 %), sinusová tachykardie (22 %) a hypertenze (15 %). Nejčastější současná terapie byly katecholaminy (38 %) a bronchodilatancia (20 %). Medián doby kontinuálního podávání esmololu byl 6,4 hodiny, průměrná dávka 2,5 g. Vedle kontinuální *i. v.* léčby byly u 61 % pacientů podávány i bolusy. Průměrný pokles srdeční frekvence byl 30/min (ze 123/min na 93/min). Léčba byla vyhodnocena jako účinná nebo částečně účinná u 93 % pacientů. Jen u 2 % pacientů došlo k ukončení podávání esmololu z důvodu NÚ.

Esmolol jako jedno z mála antihypertenziv splňuje požadavek *i. v.* aplikace a nástup maximálního účinku zvolené dávky je okamžitý. Velmi krátký biologický poločas umožňuje rychlou titraci podle kolísajícího stavu a výhodou je absence vazodilatačního efektu, přispívajícího k nitrolební hypertenzi a steal fenoménu. Účinnosti esmololu v léčbě emergentních hypertenzních stavů při iCMP byla věnována studie na Neurologické klinice VFN v Praze, ve které byla látka srovnávána s urapidilem. Urapidil se v této indikaci běžně používá, rizikem je nebezpečí útlumu

vědomí. Celkem 26 nemocných se srdeční frekvencí nad 70/min, TK > 185/110 mmHg (před trombolytickou léčbou u 7, resp. 5 nemocných) a TK > 220/120 mmHg (bez trombolytické léčby), bylo randomizováno buď k léčbě urapidilem, nebo esmololem. Kontinuální *i. v.* léčba byla titrována podle účinku. Cílový TK byl podle doporučení AHA, ASA a ESO dosažen během 10 minut při terapii urapidilem ve 100 %, při léčbě esmololem v 77 % případů. Léčbu potřebnými vysokými dávkami urapidilu komplikovala ale ve 38 % případů somnolence, léčbu esmololem jen v 8 % případů. Terapii nebylo třeba pro NÚ nikdy přerušit. Betablokátor esmolol je tedy jistě dobrou variantou pro řešení některých emergentních hypertenzních stavů [24].

Landiolol

Landiolol hydrochlorid je intravenózní betablokátor s výrazně nejvyšší β_1 -selektivitou ($\beta_1/\beta_2 = 255$) s rychlým nástupem účinku a s poločasem eliminace jen tři až čtyři minuty, který na rozdíl od ostatních betablokátorů snižuje krevní tlak jen velmi málo. Možná nejčastěji ze všech betablokátorů přispívá k rychlému obnovení sinusového rytmu při paroxysmální fibrilaci síní [1].

Pro kardiologa intenzivistu je asi nejdůležitější potenciál landiololu pro využití při tachyarytmii a srdečním selháním se sklony pacienta k hypotenzii a/nebo dispozicím k bronchospasticitě. Podle AF-CHF landiolol survey u nemocných s fibrilací a flutterem síní se současným srdečním selháním se systolickou dysfunkcí LK klesá srdeční frekvence při léčbě landiololem o více než 20 % u 77,5 % pacientů. K dosažení takových výsledků stačí nejčastěji minimální dávka 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Jen výjimečně je potřebná maximální doporučená dávka pro nemocné s dysfunkcí LK (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Limitem v léčbě je i přes malý hypotenzní efekt nejčastěji hypotenze. K jejímu vyřešení ale stačí jen několikaminutové přerušení léčby nebo snížení dávky. Ke zhoršení srdečního selhání prakticky nedochází a problémem není ani bradykardie [25]. Také podle J-LAND Study a několika menších studií je landiolol v dávce 1–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ lék vhodný pro pacienty s FIS s rychlou akcí komor, srdečním selháním a systolickou dysfunkcí LK [7].

Kazuistika

Příkladem dobré zkušenosti s použitím landiololu (Rapibloc) v kritické situaci je kazuistika z vlastního pracoviště. Muž ve věku 78 let s chronickou obstrukční bronchopulmonální chorobou, chronickým srdečním selháním s doporučenou, ale možná neužívanou léčbou betablokátorem, byl přijat na koronární jednotku pro astma mixtum a prešokový stav (TK 95/55 mmHg).

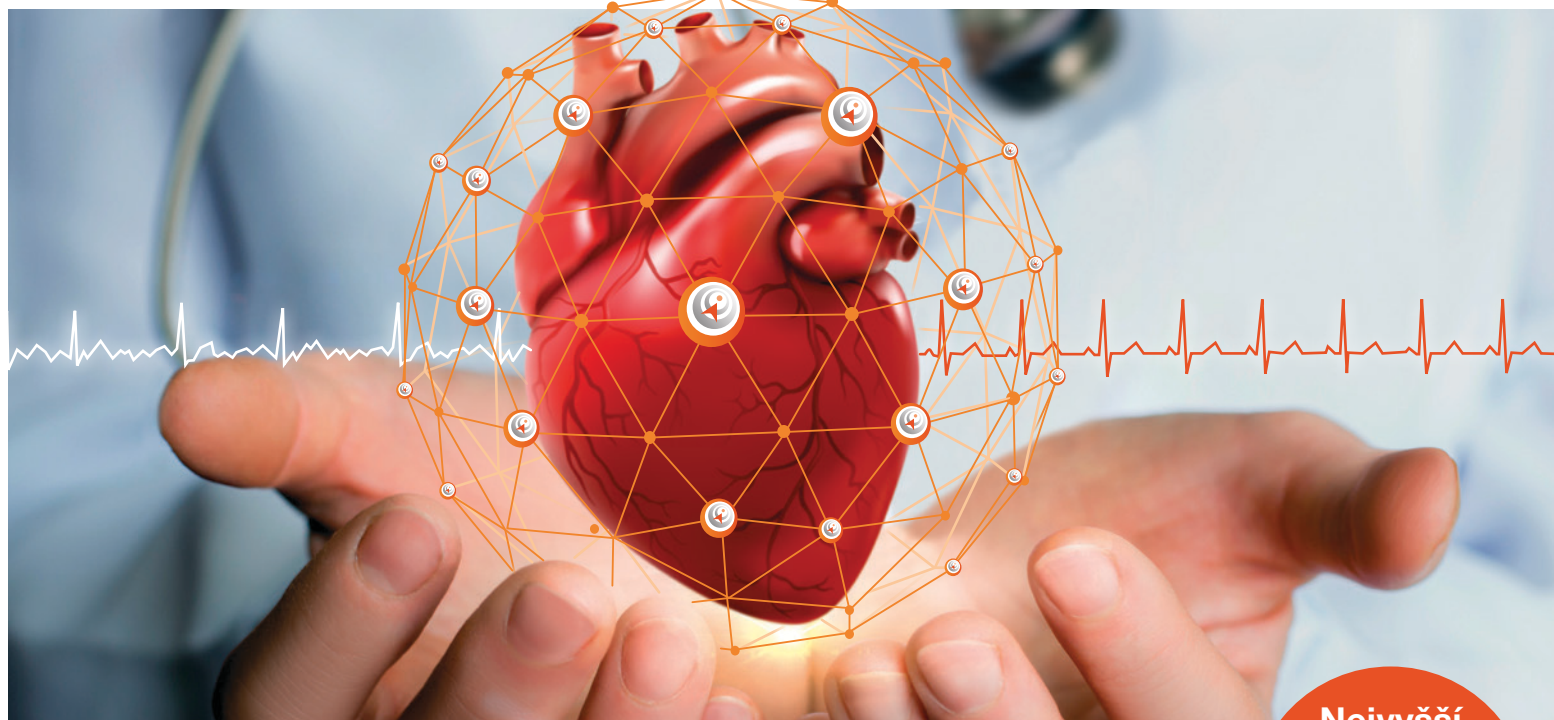
Nepříznivá situace nastala zřejmě v důsledku nově vzniklé FiS s frekvencí komor 140–160/min. Při přijetí byla echokardiograficky patrná difuzní hypokineze LK s LVEF 35 % s nezvětšenou levou síní. Podávaný furosemid, digoxin a amiodaron *i. v.* byly bez efektu. Při progresi globální respirační insuficience byla nutná neinvazivní plicní ventilace. Pokus o elektrokardioverzi byl neúspěšný.

V této fázi léčby byl titrován landiolol v dávce 1 až 10 µg/kg/min. Krevní tlak sice krátce klesl až na hodnotu 70/45 mmHg, ale záhy klesla frekvence komor na 110/min a krevní tlak opět stoupl na hodnotu 100/60 mmHg. Při pokračování komplexní léčby byla provedena druhá elektrokardioverze s výslednou stabilizací sinuového rytmu a postupnou úpravou oběhové kompenzace.

Zdroje

- 1 von Haehling, S. – Bělohávek, J. – Fikret, R., et al.: Landiolol for rate control management of atrial fibrillation in patients with cardiac dysfunction. *Eur Heart J*, 2018, 20, suppl. A, s. A19–A24.
- 2 Adachi, T. – Sato, A. – Baba, M., et al.: Novel use of the ultra-short-acting intravenous b1-selective blocker landiolol for supraventricular tachyarrhythmias in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels*, 2014, 29, s. 464–469.
- 3 Kobayashi, S. – Murakami, W. – Myoren, T., et al.: A low-dose b1-blocker effectively and safely slows the heart rate in patients with acute decompensated heart failure and rapid atrial fibrillation. *Cardiology*, 2014, 127, s. 105–113.
- 4 Arrigo, M. – Bettex, D. – Rudiger, A.: Management of atrial fibrillation in critically ill patients. *Crit Care Res Pract*, 2014, 2014, s. 840615.
- 5 Hindricks, G. – Potpara, T. – Dagres, N., et al.: ESC Scientific Document Group: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021, 42, s. 373–498.
- 6 Stiell, I. G. – Sivilotti, M. L. A. – Taljard, M., et al.: Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet*, 2020, 395, s. 339–349.
- 7 Nagai, R. – Kinugawa, K. – Inoue, H., et al.: Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction. *Circ J*, 2013, 77, s. 908–916.
- 8 Taha, A. – Nielsen, S. J. – Bergfeldt, L., et al.: New-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting and long-term outcome: a population-based nationwide study from the SWEDEHEART registry. *J Heart Assoc*, 2021, 10, s. e017966.
- 9 Schnaubelt, S. – Niderdöckl, J. – Simon, A., et al.: Hemodynamic effects of vernakalant in cardio-surgical ICU-patients treated for recent-onset postoperative atrial fibrillation. *Sci Rep*, 2020, 10, s. 6852.
- 10 Ferraris, A. – Jacquet-Lagréze, M. – Cazenave, L., et al.: Effects of landiolol on macrocirculatory parameters and left and right ventricular performances following cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, 36, s. 2864–2869.
- 11 Tazmini, K. – Fraz, M. S. A. – Ståle H. N., et al.: Potassium infusion increases the likelihood of conversion of recent-onset atrial fibrillation—A single-blinded, randomized clinical trial. *Am Heart J*, 2020, 221, s. 114–124.
- 12 Ditali, V. – Garatti, L. – Morici, N., et al.: Effect of landiolol in patients with tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure (ADHF): a case series. *ESC Heart Fail*, 2022, 9, s. 766–770.
- 13 Gillinov, A. M. – Bagiella, E. – Moskowitz, A. J., et al.: CTSN: Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2016, 374, s. 1911–1921.
- 14 Wetterslev, M. – Moller, M. H. – Granholm, A., et al.: Management of acute atrial fibrillation in the intensive care unit: An international survey. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2022, 66, s. 375–385.
- 15 Balik, M. – Sander, S. – Trimmel, H., et al.: Landiolol for managing post-operative atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl*, 2018, 20, s. A10–A14.
- 16 Balik, M. – Rulisek, J. – Leden, P., et al.: Concomitant use of beta-1 adrenoceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. *Wien Klin Wochenschr*, 2012, 124, s. 552–556.
- 17 Morelli, A. – Ertmer, C. – Westphal, M., et al.: Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 310, s. 1683–1691.
- 18 Balik, M. – Kolnikova, I. – Maly, M., et al.: Propafenone for supraventricular arrhythmias in septic shock – Comparison to amiodarone and metoprolol. *J Crit Care*, 2017, 41, s. 16–23.
- 19 Balik, M. – Waldauf, P. – Maly, M., et al.: Efficacy and safety of 1C class antiarrhythmic agent (propafenone) for supraventricular arrhythmias in septic shock compared to amiodarone: protocol of a prospective randomised double-blind study. *BMJ Open*, 2019, 9, s. e031678.
- 20 Nademane, K. – Taylor, R. – Bailey, W. E., et al.: Sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation*, 2000, 102, s. 742–747.
- 21 Skrifvars, M. B. – Pettilä, V. – Rosenberga, P. H., et al.: A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation*, 2003, 59, s. 319–328.
- 22 Lee, Y. H. – Lee, K. J. – Min, Y. H., et al.: Refractory ventricular fibrillation treated with esmolol. *Resuscitation*, 2016, 107, s. 150–155.
- 23 Driver, B. E. – Debaty, G. – Plummer, D. W., et al.: Use of esmolol after failure of standard cardiopulmonary resuscitation to treat patients with refractory ventricular fibrillation. *Resuscitation*, 2014, 85, s. 1337–1341.
- 24 Janota, T. – Fiksa, J.: P324 ACCA's choice urapidil vs. esmolol in the treatment of hypertensive emergency during ischemic stroke. *Eur Heart J*, 2013, 2, s. 121–122.
- 25 Yamashita, T. – Nakasu, Y. – Mizutani, H., et al.: A prospective observational survey on landiolol in atrial fibrillation/atrial flutter patients with chronic heart failure – AF-CHF landiolol survey. *J Cardiol*, 2019, 74, s. 418–425.

Rychlá kontrola srdeční frekvence s kardioprotektivním účinkem¹



Nejvyšší
kardio-
selektivita
B1:B2
255:1^{1,5}

Mimořádně rychlá kontrola komorové frekvence u pacientů se SVT a FiS¹

1. linie léčby u pacientů s kardiální dysfunkcí²

- Limitovaný účinek na krevní tlak a inotropii^{3,6}
- Příznivý bezpečnostní profil pro pacienty s renálními a hepatálními komorbiditami^{1,4}
- Možno podávat s opatrností u pacientů s bronchokonstrikcí na rozdíl od jiných neselektivních betablokátorů^{1,5}

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Rapibloc 300 mg prášek pro infuzní roztok. Jedna injekční lahvička obsahuje landiolol – hydrochlorid 300 mg, což odpovídá landiololu 280 mg. Po rekonstituci jeden ml obsahuje 6 mg landiolol-hydrochloridu. Rapibloc nesmí být podáván bez rekonstituce. **Terapeutické indikace:** Supraventrikulární tachykardie a pro rychlou kontrolu komorové frekvence u pacientů s fibrilací síní nebo flutterem síní v perioperačním a pooperačním stavu nebo za jiných okolností, kdy je žádoucí krátkodobá kontrola komorové frekvence krátkodobě působícím agens. Nekompenzační sinusová tachykardie, pokud si podle úsudku lékaře vyžaduje rychlá srdeční frekvence specifickou intervenci. Landiolol není určen k léčbě chronických stavů. **Dávkování a způsob podání:** Landiolol je určen k intravenóznímu podání, kvalifikovaným zdravotníkem a titrace dávky je individuální. Obvykle zahájena infuzí rychlostí 10 - 40 mikrogramů/kg/min, čímž je dosaženo účinku způsobujícího snížení srdeční frekvence během 10 - 20 min. Pokud je vyžadován rychlý nástup účinku snížení srdeční frekvence (do 2 až 4 min), lze zvážit nasycovací dávku 100 mikrogramů/kg/min po dobu 1 min s následnou kontinuální intravenózní infuzí 10–40 mikrogramů/kg/min. U pacientů se srdeční dysfunkcí se mají používat nižší zahajovací dávky. Udržovací dávka se může po omezenou dobu zvýšit až na 80 mikrogramů/kg/min, pokud to kardiovaskulární stav pacienta vyžaduje a umožňuje a není překročena maximální denní doporučená dávka, což je (landiolol hydrochlorid 57,6 mg/kg/den (např. infuze 40 mikrogramů/kg/min po dobu 24 hodin). Konverzní vzorec pro kontinuální intravenózní infuzi (mikrogramy/kg/min na ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml): Cilová dávka (mikrogramy/kg/min) x tělesná hmotnost (kg)/100 = infuzní rychlost (ml/h). (Přehledná tabulka úplné SPČ). Volitelné podání bolusu u hemodynamicky stabilních pacientů: Konverzní vzorec ze 100 mikrogramů/kg/min na ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml). Infuzní rychlost nasycovací dávky (ml/h) po dobu 1 minuty = tělesná hmotnost (kg). V případě nežádoucích účinků má být dávka landiololu snížena nebo je třeba infuzi přerušit a pacienti mají dostat příslušnou lékařskou péči. V případě hypotenze a bradykardie je možné podávání landiololu obnovit v nižší dávce poté, co se krevní tlak nebo srdeční frekvence vrátily na přijatelnou úroveň. U pacientů s nízkým systolickým krevním tlakem je při úpravě dávky a během udržovací infuze nutná zvláštní opatrnost. Přechod na alternativní léky: Po dosažení požadované kontroly srdeční frekvence a stabilního klinického stavu může být pacient převeden na alternativní léčivé přípravky (jako jsou perorální antiarytmika). Dávkování landiololu může být sníženo a postupně přerušeno. Zvláštní skupiny pacientů: Starší pacienti (≥ 65 let) a pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování, landiolol se má používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se všemi stupni poruchy funkce jater se doporučuje opatrné dávkování počínaje nejnižší dávkou. Srdeční dysfunkce: U pacientů s poruchou funkce levé komory (LVEF <40%, CI <2,5 l/min/m², NYHA 3-4), po kardiologické operaci, během ischemie nebo při septických stavech, byly pro dosažení kontroly srdeční frekvence používány nízké dávky (1–10 µg/kg/min, zvyšující se postupně za důkladného sledování krevního tlaku. Pokud je to nutné a kardiovaskulární stav pacienta to dovozuje, je možné při pečlivém monitoringu hemodynamických funkcí zvážit další zvýšení dávky. Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost landiololu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla dosud stanovena. **Způsob podání:** Rapibloc musí být před podáním rekonstituován a použit ihned po otevření, nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou roztoků používaných k rekonstituci. Landiolol má být podáván intravenózně přes centrální infuzi nebo periferní infuzi a nemá být podáván pomocí stejné infuze s jinými léčivými přípravky. U landiololu se na rozdíl od jiných beta-blokátorů neobjevuje tachykardie jako reakce na náhle ukončení podávání po 24 hodinách kontinuální infuze. Nicméně, pacienti mají být pečlivě sledováni, pokud má být podávání landiololu přerušeno. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká bradykardie (puls méně než 50 tepů za minutu), Sick sinus syndrom, těžké poruchy vodivosti atrioventrikulárního (AV) uzlu (bez kardiostimulátoru); AV blokáda 2. nebo 3. stupně, kardiogenní šok, těžká hypotenze, dekompenzované srdeční selhávání, pokud je považované za nesouvisející s arytmií, plicní hypertenze, neléčený feochromocytom, akutní astmatický záchvat, těžká, nekontrolovaná metabolická acidóza. **Zvláštní upozornění:** Landiolol má být používán s opatrností u diabetiků nebo v případě hypoglykemie. Doporučuje se průběžné monitorování krevního tlaku a EKG u všech pacientů. Beta-blokátorem je třeba se vyhnout u pacientů se syndromem preexcitace v kombinaci s fibrilací síní – riziko fibrilace komor. Současné podávání landiololu s verapamilem nebo diltiazemem u pacientů s abnormalitami atrioventrikulárního vedení se nedoporučuje. Beta-blokátory mohou zvýšit počet a trvání anginózních záchvatů u pacientů s Prinzmetalovou anginou, neselektivní beta-blokátory se nedoporučují, u selektivních je třeba dbát zvýšené opatrnosti. S opatrností u pacientů s (preexistujícími) srdečním selháním, nebo pokud je pacient hemodynamicky nestabilní nebo užívá jiné léky, které snižují periferní resistenci, komorové plnění, kontraktilitu myokardu nebo šíření elektrického impulsu v myokardu. Při prvních známkách nebo příznacích dalšího zhoršování se nemá dávka zvyšovat, pokud je to nezbytné má být podávání landiololu přerušeno. Beta blokátory mají být používány u pacientů s feochromocytomem s velkou opatrností a pouze po předchozí léčbě blokátory alfa-receptorů. Pacienti s bronchospastickým onemocněním by zpravidla neměli dostávat beta-blokátory, landiolol může být s opatrností u těchto pacientů používán. V případě bronchospasmu musí být infuze okamžitě ukončena, a pokud je to nutné, je třeba podat beta-2 agonistu. U pacientů s poruchami periferního oběhu podávat landiolol s velkou opatrností. Beta-blokátory mohou zvýšit jak citlivost vůči alergenům, tak i závažnost anafylaktických reakcí. Pacienti užívající beta-blokátory nemusí reagovat na obvyklé dávky epinefrinu, používané k léčbě anafylaktické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Antagonisté vápníku, jako jsou deriváty dihydropyridinu (například nifedipin), mohou zvýšit riziko hypotenze. Podávání landiololu je třeba opatrně titrovat při současném podávání s verapamilem, diltiazemem, antiarytmiky první třídy, amiodaronem nebo přípravky na bázi náprstníku. Landiolol nemá být používán současně s verapamilem nebo diltiazemem u pacientů s abnormalitami atrioventrikulárního vedení. Současné užívání landiololu a inzulinu nebo perorálních antidiabetik může ovlivnit účinek na snížení hladiny cukru v krvi. Anesteziozoolog má být informován, že pacient dostává kromě landiololu i beta-blokátory. Kombinace landiololu s gangliovými blokátory může zvýšit hypotenzní účinek. NSAID mohou snížit hypotenzní účinky beta-blokátorů. Zvláštní opatrnosti je třeba při současném používání floketaminu nebo amisuclidu s beta-blokátory. Současné podávání landiololu s tricyklickými antidepresivy, barbituráty a fenothiaziny nebo antihypertenzivy může zvýšit účinek na snížení krevního tlaku. Když se sympatomimetika, která působí jako agonisté betaadrenergických receptorů, podávají současně s landiololem, mohou působit proti jeho účinkům. Přípravky způsobující snížení hladiny katecholaminů (např. reserpin, klonidin, dexmedetomidin) mohou mít při současném podávání s beta-blokátory zesilující účinek. Současné používání klonidinu a beta-blokátorů zvyšuje riziko „rebound“ hypertenze. V průběhu infuze landiololu podáván intravenózně heparin u pacientů podstupujících kardiovaskulární operaci, došlo k 50% poklesu hladiny landiololu v plazmě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání landiololu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Pokud se považuje léčba landiololem za nezbytnou, je třeba monitorovat uteroplacentární průtok krve a růst plodu. Novorozenec musí být pečlivě monitorován. Riziko pro kojenné dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/ přerušit podávání landiololu. Nebylo prokázáno, že by měl landiolol vliv na plodnost. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem landiololu byla hypotenze a bradykardie. **Podezření na nežádoucí účinky hláste na adresu:** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Seznam pomocných látek:** Mannitol (E421), roztok hydroxidů sodného (k úpravě pH). **Doba použitelnosti:** 3 roky. Chemická a fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. **Zvláštní opatření pro uchování:** přípravek nevyžaduje. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amomed Pharma GmbH Leopold-Üngar-Platz 2, 1190 Vídeň, Rakousko. **Registrační číslo:** 58/487/14-C. **Datum revize textu:** 4. 11. 2022. **Léčivý přípravek je během hospitalizace hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

Vysvětlivky: SVT – Supraventrikulární tachykardie, FiS – Fibrilace síní

Literatura: 1. SPC Rapibloc® 300 mg prášek pro infuzní roztok; Datum revize textu: 4. 11. 2022. 2. Hindriks G., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal (2020) 00, 1-126. 3. Shibata et al. Direct Effects of Esmolol and Landiolol on Cardiac Function, Coronary Vasoreactivity, and Ventricular Electrophysiology in Guinea-Pig Hearts. J Pharmacol Sci 118, 255 – 265 (2012). 4. Yokoyama H. (2016) Stabilization in Off-Pump Coronary Artery Bypass. Springer Tokyo Heidelberg New York Dordrecht London © Springer Japan. 5. European Heart Journal Supplements (2018) 20 (Supplement A), A1-A24. 6. Krumpal G., et al. Bolus application of landiolol and esmolol: comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in a healthy caucasian group. Eur J Clin Pharmacol 2017;73: 417-428.